

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 421 921 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90810661.0

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/66, A61K 9/54**

(22) Anmeldetag: 30.08.90

(30) Priorität: 07.09.89 CH 3245/89

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.04.91 Patentblatt 91/15

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **CIBA-GEIGY AG**
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel(CH)

(72) Erfinder: **Wirth, Dagmar, Dr.**
Hauptstrasse 67A
CH-4312 Magden(CH)
Erfinder: **Bucher, Christian**
Rennweg 23
W-7800 Freiburg(DE)

(54) **Doppelt beschichtete Granulate.**

(57) Die Erfindung betrifft eine vorteilhafte orale Darreichungsform für Dinatriumpamidronat in Kapseln. Diese Kapseln sind mit doppelt beschichteten Granulaten gefüllt. Die innere Beschichtung ist hydrophil und elastisch, die äussere Beschichtung ist magensaftresistent und darmsaftlöslich. Die Granulate zeichnen sich durch gute Magenverträglichkeit aus.

EP 0 421 921 A1

DOPPELT BESCHICHTETE GRANULATE

Die Erfindung betrifft eine besonders vorteilhafte perorale Darreichungsform für 3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure-dinatriumsalz, Verfahren zur Herstellung dieser Darreichungsform sowie die Anwendung dieser Darreichungsform in einem therapeutischen Verfahren zur Behebung von Störungen des Calcium- und/oder Phosphatstoffwechsels.

- 5 3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure und ihre Salze, ein Verfahren zur Herstellung dieser Säure sowie ihre technische Verwendung als Calciumkomplexbildender Waschmittelbestandteil ist in der Deutschen Auslegeschrift Nr. 2 130 794 beschrieben worden. Die Eignung der genannten Säure und ihrer Salze als pharmazeutischer Wirkstoff ist in der Deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2 405 254 beschrieben worden. Das Dinatriumsalz - im folgenden Dinatriumpamidronat (engl. Freiname disodium pamidronate) 10 genannt - ist als Antihyperkalzämikum bereits klinisch untersucht worden. Zahlreiche Publikationen belegen die gute Wirksamkeit dieser Verbindung gegen die besonders ernsten Krankheiten Osteoporose, Osteolyse infolge Metastasen in der Knochensubstanz und Pagetsche Krankheit.

- Eine antihyperkalzämisch wirksame Verbindung muss sich ausserdem für die Langzeittherapie bis zu mehreren Monaten oder Jahren eignen. Für derart lange Anwendungszeiträume sind Darreichungsformen 15 erforderlich, welche eine Verabreichung durch den Patienten ohne fremde Hilfe ermöglichen. Perorale Darreichungsformen wie Kapseln oder Tabletten sollten diesen Anforderungen entsprechen. Allerdings werden im British Medical J. Volume 295,1301-1305(1987), siehe Seite 1304, "epigastric complaints" bei klinischen Versuchen an Patienten nach Verabreichung von Kapseln oder Tabletten mit Dinatriumpamidronat erwähnt. Für orale Darreichungsformen mit verbesserter Magenverträglichkeit besteht daher ein Bedürfnis. 20

- Für peroral verabreichte Granulate mit geringem Durchmesser, insbesondere Pellets mit einem Durchmesser von weniger als ca. 1,5 mm, ist deren beschleunigte Magenpassage charakteristisch. Diese können die von der Grösse der Inhaltsstoffe im Magen abhängige Sperrfunktion des Pylorus überwinden. Überzieht man die Granulate, insbesondere die Pellets, noch mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen 25 Beschichtung, kann man eine trotz schnellerem Weitertransport noch mögliche Freisetzung des Wirkstoffs im Magen weitgehend eliminieren. Die Freisetzung findet dann gezielt im Duodenum statt, wo bessere Resorptionsverhältnisse gewährleistet sind. Der Wirkstoff wird in diesem Teil des Gastrointestinaltrakts schneller und auf grösserer Fläche als im Magen resorbiert, so dass hier das Risiko von lokalen Überkonzentrationen und Ulkusbildung gemindert ist.

- Die Herstellung von Dinatriumpamidronat-Granulaten, welche mit einem magensaftresistenten, darmsaftlöslichen Beschichtungsmittel zu überziehen sind, ist problematisch, wenn man die üblichen Aufsprühverfahren anwendet. Die in solchen Verfahren benutzten organischen Lösungsmittel sind aus ökologischen 30 Gründen ungünstig. Beim Aufsprühen von wässrigen Dispersionen auf die vorgeformten Granulate wird das Wasser in Kontakt mit dem alkalisch reagierenden Wirkstoff Dinatriumpamidronat basisch gemacht. Da das Beschichtungsmittel wegen der geforderten Löslichkeit im Dünndarmsaft im basischen Milieu löslich sein muss, sind Granulate mit diesem basisch reagierenden Wirkstoff für den Überzug mit einem solchen Beschichtungsmittel in Gegenwart von Wasser ungeeignet. 35

- Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Granulate von Dinatriumpamidronat, insbesondere in Form von Pellets, mit einem magensaftresistenten, darmsaftlöslichen Beschichtungsmittel so zu überziehen, dass 40 dieses beim Aufsprühen mit einer wässrigen Dispersion des Beschichtungsmittels trotz Inkompatibilität mit dem basisch reagierenden Wirkstoff einen festen und gleichmässigen Ueberzug bildet.

- Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, indem man die zu überziehenden Granulate, vorzugsweise Pellets, zunächst mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung und anschliessend die so geschützten Granulate mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren 45 Beschichtung überzieht.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die doppelt beschichteten Granulate als sphärische Pellets mit einer Teilchengrösse kleiner als 1,5 mm geformt.

- Die vorliegende Erfindung betrifft doppelt beschichtete Granulate für die perorale Applikation von Dinatriumpamidronat mit gesteuerter Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulate mit einer 50 hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzogen sind.

Die doppelt beschichteten Granulate, insbesondere Pellets, zeichnen sich durch gute Magenverträglichkeit aus. Sie sind daher für die perorale Verabreichung in Kapseln und die Einnahme über längere Zeiträume hinweg besonders geeignet.

Die weiter vorn und im folgenden verwendeten Begriffe sind im Rahmen der Beschreibung der

Erfindung wie folgt definiert:

In den doppelt beschichteten Granulaten gemäss der vorliegenden Erfindung ist der Wirkstoff Dinatriumpamidronat vorzugsweise in Form seines kristallinen Hydrats, insbesondere des Pentahydrats vorhanden, welches in der Europäischen Patentanmeldung Publikationsnr. 177 443 beschrieben ist.

- 5 Granulate sind feste Arzneimittelzubereitungen, welche den Wirkstoff Dinatriumpamidronat und solche Hilfsstoffe enthalten, die in der Pharmazeutischen Technologie für Tablettierverfahren üblich sind. Die Granulate gemäss vorliegender Erfindung sind selbst als perorale Darreichungsformen verwendbar, können aber auch zu Tabletten weiterverarbeitet werden.

- 10 Bevorzugt sind Granulate mit regelmässiger Formgebung, z.B. stäbchenförmig oder zylindrisch, insbesondere sphärisch, z.B. kugelförmig oder ellipsoid, welche man durch Extrusion der feuchten Granuliermasse durch Düsen, Ausrunden und Trocknen erhält.

Bevorzugt sind kugelförmige, sphärische Pellets mit einem Durchmesser zwischen ca. 0,3 und 1,5 mm, insbesondere zwischen ca. 0,5 und 1,25 mm.

- 15 Für die Herstellung der Granulate bzw. Pellets geeignete Hilfsstoffe sind z.B. pulverförmige Füllstoffe, z.B. mikrokristalline Cellulose, z.B. vom Typ Avicel® (FMC Corp.), z.B. der Typen AVICEL PH 101, 102, 105, RC 581 oder RC 591, Emcocel® (Mendell Corp.) oder Elcema® (Degussa), Kohlehydrate wie Zucker, Zuckeralkohole, Stärke oder Stärkederivate, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Glucose, Sorbit, Mannit, Xylitol, Kartoffel-, Mais-, Reis- oder Weizenstärke oder Amylopektin, Tricalciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat oder Magnesiumtrisilicat, Bindemittel wie Celluloseäther, z.B. Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, Polyäthylenglycole bzw. Äthylenoxidhomopolymere, insbesondere mit einem Polymerisationsgrad von ca. $2,0 \times 10^3$ - $1,0 \times 10^5$ und einem ungefähren Molekulargewicht von ca. $1,0 \times 10^5$ - $5,0 \times 10^6$, z.B. unter der Bezeichnung Polyox® (Union Carbide) bekannte Hilfsstoffe, Polyvinylpyrrolidon bzw. Povidone, insbesondere mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 10000-360000, Polyvinylalkohol mit einem Hydrolysegrad von ca. 95-98 % und einem Polymerisationsgrad von ca. 25 500-2500, sowie Agar oder Gelatine, grenzflächenaktive Stoffe, z.B. anionische Tenside vom Typ Alkylsulfat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecyl-sulfat, -n-tetradecyl-sulfat, -n-hexadecyl-sulfat oder -n-octadecyl-sulfat, Alkylethersulfat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecyloxyethylsulfat, -n-tetradecyloxyethylsulfat, -n-hexadecyl-oxyethylsulfat oder -n-octadecyloxyethylsulfat oder Alkansulfonat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecansulfonat, -n-tetradecansulfonat, -n-hexadecansulfonat oder -n-octadecansulfonat, nichtionische Tenside vom Typ Fettsäure-Polyhydroxyalkoholester wie Sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat oder -palmitat, Sorbitantristearat oder -trioleat, Polyoxyethylen-Addukte von Fettsäure-Polyhydroxyalkoholestern wie Polyoxyethylen-sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat, -palmitat, -tristearat oder -trioleat, Polyethylenglycol-Fettsäureester wie Polyoxyethylstearat, Polyethylenglycol-400-stearat, Polyethylenglycol-2000-stearat, insbesondere Äthylenoxid-Propylenoxid Blockpolymere vom Typ Pluronic® (BWC) oder Synperonic® (ICI).

35 Der Begriff "perorale Applikation von Dinatriumpamidronat" definiert die Verwendbarkeit der doppelt beschichteten Granulate, vorzugsweise Pellets, als perorale Darreichungsformen, indem die doppelt beschichteten Granulate beispielsweise in Kapseln oder Sachets abgefüllt sind.

- 40 Kapseln sind vorzugsweise Steckkapseln aus Gelatine (Hartgelatine), welche gegebenenfalls unter Zusatz von Glycerin oder Sorbit hergestellt werden, sich durch Einwirken von Magensaft ohne zeitliche Verzögerung auflösen und dabei zunächst die doppelt beschichteten Granulate bzw. Pellets freisetzen. Diese werden durch den Pylorus in das Duodenum weitertransportiert. Geeignet sind, abhängig von der Dosierung, Steckkapseln der Grössen 0-4, vorzugsweise 0-2. Die Kapseln können transparent, farblos oder gefärbt sowie gegebenenfalls beschriftet sein, um diesen individuelles Aussehen bzw. sofortige Erkennbarkeit zu verleihen. Es eignet sich die Handelsware der Firmen Eli Lilly, Elanco, Capsugel oder Scherer.

45 Sachets sind Behälter, z.B. Beutel aus Polyäthylen, kaschiertem Papier oder Aluminium, welche die doppelt beschichteten Granulate enthalten. Nach dem Öffnen können die Granulate unmittelbar eingenommen werden.

- 50 Der Begriff "gesteuerte Freisetzung" definiert eine Beeinflussung der Freisetzung ("targeting") des Wirkstoffs Pamidronat-Dinatriumsalz, dass diese weitgehend nach der Magenpassage der Darreichungsform mit der Hauptmenge im Duodenum und gegebenenfalls mit einer Restmenge im Jejunum erfolgt.

- Die hydrophile, elastische innere Beschichtung der doppelt beschichteten Granulate besteht aus einem filmähnlichen Material, das für Wasser bzw. Darmsaft durchlässig und in diesen Flüssigkeiten quellbar und zumindest teilweise löslich ist. Die innere Beschichtung verhindert die alkalische Reaktion des Wirkstoffs Dinatriumpamidronat mit der wässrigen Dispersion des magensaftresistenten, dünndarmsaftlöslichen Beschichtungsmittels.

Filmähnliche Materialien mit Wasserdurchlässigkeit sind z.B. hydrophile Gemische von Polyvinylpyrrolidon oder eines Copolymerisates von Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylacetat mit Hydroxypropylmethylcellu-

lose, Gemische von Schellack mit Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylacetat oder dessen Copolymeren mit Polyvinylpyrrolidon, oder Gemische von wasserlöslichen Cellulosederivaten, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und wasserunlöslicher Äthylcellulose.

Diese eigentlichen Beschichtungsmittel können, wenn erwünscht, im Gemisch mit anderen Hilfsstoffen, wie Talk oder Siliciumdioxid, z.B. synthetischer amorpher Kieselsäure vom Typ Syloid® (Grace), z.B. SYLOID 244 FP, oder Netzmitteln, z.B. den weiter vom genannten Polyäthylenglycolen oder Sorbaten, verwendet werden.

Elastische, filmähnliche Materialien sind insbesondere hydrophile, partiell verätherte Cellulosederivate.

Hydrophile, partiell verätherte Cellulosederivate sind z.B. Niederalkyläther der Cellulose mit einem durchschnittlichen molaren Substitutionsgrad (MS) grösser als eins und kleiner als drei und einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad von ca. 100-5000.

Der Substitutionsgrad ist ein Mass für die Substitution der Hydroxygruppen durch Niederalkoxygruppen pro Glucoseeinheit. Der durchschnittliche molare Substitutionsgrad (MS) ist ein gemittelter Wert und gibt die Anzahl der Niederalkoxygruppen pro Glucoseeinheit im Polymerisat an.

Der durchschnittliche Polymerisationsgrad (DP) ist ebenfalls ein gemittelter Wert und gibt die durchschnittliche Anzahl an Glucoseeinheiten im Cellulosepolymerisat an.

Niederalkyläther der Cellulose sind z.B. Cellulosederivate, die an der Hydroxymethylgruppe (primäre Hydroxygruppe) der die Celluloseketten bildenden Glucoseeinheit und gegebenenfalls an der zweiten und dritten sekundären Hydroxygruppe durch C₁-C₄-Alkylgruppen, insbesondere Methyl oder Äthyl, oder durch substituierte C₁-C₄-Alkylgruppen, z.B. 2-Hydroxyäthyl, 3-Hydroxy-n-propyl, Carboxymethyl oder 2-Carboxy-äthyl, substituiert sind.

Geeignete Niederalkyläther der Cellulose sind vorzugsweise Cellulosederivate, die an der Hydroxymethylgruppe (primäre Hydroxygruppe) der Glucoseeinheit durch die genannten C₁-C₄-Alkyl- oder durch substituierte C₁-C₄-Alkylgruppen und an der zweiten und gegebenenfalls dritten sekundären Hydroxygruppe durch Methyl- oder Äthylgruppen substituiert sind.

Geeignete Niederalkyläther der Cellulose sind insbesondere Methylcellulose, Äthylcellulose, Methylhydroxyäthylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Äthylhydroxyäthylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose (in Salzform z.B. als Natriumsalz) oder Methylcarboxymethylcellulose (ebenfalls in Salzform z.B. als Natriumsalz).

Bevorzugte Niederalkyläther der Cellulose sind Methylcellulose (DP: ca. 200-1000, MS: ca. 1,4-2,0), Äthylcellulose (DP: ca. 150-1000, MS: ca. 1,2-1,8), z.B. vom Typ Aquacoat® (FMC Corp.), Hydroxyäthylcellulose (DP: ca. 120-1200, MS: ca. 1,2-2,5), Hydroxypropylcellulose (DP: ca. 200-3000, MS: ca. 1,0-3,0) und Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200-1000, MS: ca. 1,4-2,0), z.B. vom Typ Pharmacoat® (Shin Etsu Corp.).

Die magensaftresistente, darmsaftlösliche äussere Beschichtung besteht aus einem filmähnlichen Material, das unter den sauren pH-Bedingungen des Magensafts für Wasser undurchlässig und unter den neutralen bis schwach basischen Bedingungen des Darmsafts, insbesondere im Duodenum, löslich ist.

Dieses filmähnliche Material kann auf die Granulate bzw. Pellets, die zuvor mit der hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung versehen wurden, aus einer wässrigen Dispersion aufgetragen werden.

Filmähnliche Materialien mit Wasserlöslichkeit unter neutralen bis alkalischen Bedingungen sind z.B. Celluloseacetat-ester, z.B. Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimellitat (CAT) oder Methacrylsäure-Methacrylat- 1:1- oder 1:2-Copolymerisat, z.B. EUDRAGIT L und S, z.B. EUDRAGIT L 12.5 oder S 12.5.

Bevorzugt wird das filmähnliche Material als wässrige Dispersion von redispersierbarem Celluloseacetatphthalat - CAP - (Aquateric®: FMC), Polyvinylacetatphthalat - PVAP - (Coateric®: Colorcon), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat - HPMCP (Aquacoat®: Shin-Etsu) sowie insbesondere partiell durch C₁-C₄-Alkylgruppen verestertem Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymerisat aufgesprüht.

Insbesondere wird ein partiell durch Methyl- und/oder Äthylgruppen verestertes Acrylsäure-Methacrylsäure- 1:1-Copolymerisat vom Typ EUDRAGIT L 30 D oder wässrig dispergiertes EUDRAGIT L 100-55 verwendet.

Das filmähnliche Material der äusseren magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung enthält bevorzugt zusätzliche Hilfsstoffe wie Weichmacher z.B. Triäthylcitrat, z.B. Citroflex® (Pfizer), Triacetin, diverse Phthalate, z.B. Diäthyl- oder Dibutylphthalat, gemischte Mono- oder Diglyceride vom Typ Myvacet® (Eastman), z.B. MYVACET 9-40, die weiter vom genannten Polyäthylenglycole, z.B. mit Molmasse von ca. 6000-8000 sowie Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymeren vom Typ Pluronic® (BASF) oder Synperonic® (ICI), pulverförmige Trennmittel, z.B. Titandioxid, Talk, Magnesiumtrisilicat, Stärke oder synthetische, amorphe Kieselsäure vom Typ SYLOID, z.B. SYLOID 244FP.

Die wässrige Dispersion kann ausserdem zur Verhinderung der Schaumbildung grenzflächenaktive

Stoffe wie ANTIFOAM AF enthalten.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise Pellets des gemahlenden, kristallinen Pentahydrats, welche mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung aus Hydroxypropylmethylcellulose und einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung eines partiell durch C₁-C₄-Alkylgruppen veresterten Acrylsäure-Methacrylsäure- 1:1- Copolymerisat überzogen sind und bis zu 90 Gew.% Wirkstoffanteil enthalten.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung von Pamidronat-Dinatriumsalz, insbesondere des kristallinen Pentahydrats, zur Herstellung einer pharmazeutischen, festen Darreichungsform, vorzugsweise Kapseln oder Sachets, enthaltend doppelt beschichtete Granulate mit gestauerter Freisetzung sowie diese Darreichungsformen selbst.

Die Herstellung von Granulaten mit Dinatriumpamidronat erfolgt in an sich bekannter Weise unter Anwendung von Verfahren zur Herstellung von Aufbau- oder Abbaugranulaten.

Verfahren zur Bildung von Aufbaugranulaten arbeiten kontinuierlich, z.B. durch gleichzeitiges Besprühen der Granuliermasse mit Granulierlösung und Trocknung, z.B. in der Granuliertrommel, in Granulierkesseln, auf Granuliertellern, im Fließbett; durch Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung oder diskontinuierlich, z.B. in der Wirbelschicht, im Chargenmischer oder in der Sprühtrocknungstrommel.

Bevorzugt sind Verfahren zur Herstellung von Abbaugranulaten, welche diskontinuierlich erfolgen können, indem die Granuliermasse mit der Granulierlösung zunächst ein feuchtes Aggregat bildet, das man anschliessend zu Granulaten, insbesondere Pellets, mit der gewünschten Körnung zerkleinert, wobei man bekannte Extrusions- und Sphäronisationsverfahren anwendet. Als Extruder und Ausrunder sind z.B. Geräte der Firmen Wyss & Probst, Werner & Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva u.a. geeignet.

Die Granuliermasse besteht aus dem zerkleinerten, vorzugsweise gemahlenden Wirkstoff Dinatriumpamidronat, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengrösse kleiner als 400 µm (mehr als 90 %) und den weiter vom genannten Hilfsstoffen, z.B. pulverförmigen Füllstoffen wie mikrokristalliner Cellulose vom Typ AVICEL. Besonders geeignet ist AVICEL PH 105. Die Granuliermasse kann je nach angewendetem Verfahren vorgemischt oder durch Zumischen von ADP-Na₂ zu einem oder mehreren vorgelegten Hilfsstoffen oder durch Zumischen der Hilfsstoffe zu vorgelegtem Dinatriumpamidronat erhalten werden.

Bevorzugt stellt man Pellets mit sphäroider Formgebung und einer Korngrösse von ca. 0,5 bis 1,25 mm her.

Das Ueberziehen der Granulate bzw. der Pellets mit der hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung erfolgt in an sich bekannter Weise unter Verwendung von üblichen Beschichtungsverfahren.

Beispielsweise wird das Beschichtungsmittel im gewünschten Mengenverhältnis in Wasser gelöst oder suspendiert. Gegebenenfalls setzt man Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol zu. Diese Lösung oder Dispersion wird auf die Granulate bzw. Pellets mit anderen Hilfsstoffen, z.B. Talk oder Siliciumdioxid, z.B. SYLOID 244 FP, aufgesprüht, z.B. unter Verwendung bekannter Verfahren, wie Sprühhülle in der Wirbelschicht z.B. in den Systemen von Aeromatic, Glatt, Wurster oder Hüttlin (Kugelcoater) sowie im Kessel nach den unter den Bezeichnungen Accela Cota oder Tauchrohrverfahren bekannten Verfahren.

Vorzugsweise wird eine wässrige Dispersion mit Hydroxypropylmethylcellulose (Cellulose HPM) aufgesprüht.

Das Ueberziehen der zuvor mit der hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung beschichteten Granulate bzw. Pellets mit der magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung kann in an sich bekannter Weise nach denselben Verfahren erfolgen, welche man zuvor für das Ueberziehen der Granulate mit der inneren Beschichtung verwendet hat.

Bevorzugt wird ein Acrylsäure-Methacrylsäure-1:1-Copolymerisat vom Typ EUDRAGIT L 30 D als wässrige Dispersion in der Wirbelschicht unter Zusatz von Weichmachern wie Triäthylcitrat, Antischaummitteln und amorphem Siliciumdioxid, z.B. SYLOID 244 FP, aufgesprüht.

Die doppelt beschichteten Granulate bzw. Pellets werden anschliessend, gegebenenfalls unter Zusatz von Fließregulierungsmitteln wie Talk oder amorphem Siliciumdioxid, in Kapseln, vorzugsweise Hartgelatinekapselformen der Grösse 0, abgefüllt. Der Abfüllvorgang lässt sich mit einer der handelsüblichen Kapselabfüllmaschinen, z.B. Maschinen vom Typ Höfler und Karg, Macofar oder MG2, durchführen. Die Kapseln lassen sich ihrerseits in Blisterpackungen oder Behältern aus Glas oder Polyäthylen abfüllen.

Die pharmazeutischen, festen Darreichungsformen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch besonders gute gastrointestinale Verträglichkeit des Wirkstoffs Dinatriumpamidronat aus. Die Darreichungsformen sind für die Behandlung von Krankheiten geeignet, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden können, beispielsweise entzündlichen Prozessen in Gelenken, degenerativen Prozessen im Gelenkknorpel, Osteoporosis, Periodontitis, Hyperparathyreoidismus und von Calciumablagerungen in Blutgefässen oder an prothetischen Implantaten. Günstig beeinflusst werden sowohl Erkrankungen, bei denen eine anomale Ablagerung schwerlöslicher Calciumsalze festzustellen ist, wie solcher aus

den Formenkreisen der Arthritis, z.B. Morbus Bechterew, Neuritis, Bursitis, Periodontitis und Tendinitis, Fibrodysplasie, Osteoarthrose oder Arteriosklerose, als auch solche, bei denen eine anomale Auflösung harter Körpergewebe im Vordergrund steht, wie die hereditäre Hypophosphatasie, degenerative Prozesse im Gelenkknorpel, Osteoporosen verschiedener Genese, Morbus Paget und die Osteodystrophia fibrosa, ebenso durch Tumore ausgelöste osteolytische Prozesse sowie Hyperkalzämie.

Folglich ist die Anwendung der pharmazeutischen, festen Darreichungsformen in einem therapeutischen oder prophylaktischen Verfahren des menschlichen oder tierischen Körpers ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung.

10 Dinatriumpamidronat abgekürzt: APD-Na₂.

Beispiel 1:	
Kernpellet:	
APD-Na ₂ Pentahydrat (gemahlen) ($\hat{=}$ 150 mg wasserfreier Wirkstoff) Mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 105)	197.3 mg 52.7 mg <u>250.0 mg</u>
Innere Beschichtung:	
Cellulose-HP-M-603 Polyäthylenglycol Talk	10.0 mg 2.0 mg 8.0 mg <u>270.0 mg</u>
Magensaftresistente äussere Beschichtung:	
Eudragit® L 30 D (Feststoff) Triäthylcitrat Antifoam® AF Wasser Talk	90.0 mg 21.0 mg 2.0 mg 7.0 mg <u>390.0 mg</u>

35 Eine Mischung von APD-Na₂ mit Avicel® PH 105 wird mit Wasser befeuchtet und geknetet, extrudiert und sphäronisiert. Die getrockneten Pellets werden anschliessend in der Wirbelschicht nacheinander mit einer inneren Beschichtung, bestehend aus Cellulose-HP-M 603, Polyäthylenglycol (PAEG) 8000 und Talk, und dem wässrigen magensaftresistenten Lack, bestehend aus Eudragit® L 30 D, Triäthylcitrat und Antifoam® AF, beschichtet. Die lackierten Pellets werden mit Talk bepudert und mittels einer handelsüblichen Kapselabfüllmaschine z.B. Höfliger und Karg, in Kapseln (Kapselgrösse 0) abgefüllt.

Beispiel 2:	
Kernpellet:	
APD-Na ₂ Pentahydrat (gemahlen)	197.3 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 105)	52.7 mg
	<u>250.0 mg</u>
Innere Beschichtung:	
Cellulose-HP-M-603	10.0 mg
PAEG 8000	2.0 mg
Talk	8.0 mg
	<u>270.0 mg</u>
Magensaftresistente äussere Beschichtung:	
Eudragit L 30 D (Feststoff)	90.0 mg
Triäthylcitrat	21.0 mg
Antifoam® AF	1.0 mg
Syloid® 244 FP	9.0 mg
Wasser	
Talk	4.0 mg
	<u>395.0 mg</u>

Man geht analog Beispiel 1 vor und fügt zur äusseren Beschichtung amorphes Siliciumdioxid SYLOID hinzu.

Beispiel 3:	
Kernpellet:	
APD-Na ₂ Pentahydrat/WS	197.3 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 105)	52.7 mg
	<u>250.0 mg</u>
Innere Beschichtung:	
Cellulose-HP-M-603	10.0 mg
PAEG 8000	2.0 mg
Syloid® 244 FP	8.0 mg
	<u>270.0 mg</u>
Magensaftresistente äussere Beschichtung:	
Eudragit® L 30 D (Feststoff)	90.0 mg
Triäthylcitrat	21.0 mg
Antifoam® AF	1.0 mg
Syloid® 244 FP	9.0 mg
Wasser	
Talk	4.0 mg
	<u>395.0 mg</u>

Man verfährt analog Beispiel 1, ersetzt für die innere Beschichtung Talk durch SYLOID und fügt SYLOID ausserdem zur äusseren Beschichtung hinzu.

Ansprüche

- Granulate für die perorale Applikation von Dinatrium-3-amino- 1-hydroxypropan-1,1-diphosphonat

(Dinatriumpamidronat) mit doppelter Beschichtung und gesteuerter Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulate mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzogen sind.

2. Granulate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese als sphärische Pellets geformt und mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzogen sind:

3. Granulate gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese als sphärische Pellets mit einem Durchmesser von ca. 0,3 bis 1,5 mm geformt sind.

4. Granulate gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese als sphärische Pellets mit einem Durchmesser von ca. 0,5 bis 1,25 mm geformt sind.

5. Granulate gemäss einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung aus einem Celluloseäther überzogen sind.

6. Granulate gemäss einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung aus Hydroxypropylmethylcellulose überzogen sind.

7. Granulate gemäss einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung eines partiell durch C₁-C₄-Alkylgruppen veresterten Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymerisats überzogen sind.

8. Granulate gemäss einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung eines partiell durch Methyl- und/oder Äthylgruppen veresterten Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymerisats überzogen sind.

9. Pharmazeutische, feste Darreichungsform für die perorale Applikation des kristallinen Pentahydrats von Dinatriumpamidronat in Form von Kapseln oder Sachets enthaltend doppelt beschichtete Granulate mit gesteuerter Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulate als sphärische Pellets geformt und mit einer hydrophilen, elastischen inneren und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzogen sind.

10. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Dinatriumpamidronat granuliert, die Granulate mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung versieht und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzieht.

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Granulate als sphärische Pellets formt.

12. Verwendung von Dinatriumpamidronat zur Herstellung einer festen Darreichungsform in Form von Kapseln enthaltend doppelt beschichtete Granulate mit gesteuerter Freisetzung.

13. Verwendung des kristallinen Pentahydrats von Dinatriumpamidronat zur Herstellung einer festen Darreichungsform in Form von Kapseln enthaltend doppelt beschichtete Granulate mit gesteuerter Freisetzung.

14. Pharmazeutische, feste Darreichungsform gemäss Anspruch 9 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren des menschlichen oder tierischen Körpers.

15. Pharmazeutische, feste Darreichungsform gemäss Anspruch 9 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren bei der Behebung von Störungen des Calcium- und/oder Phosphatstoffwechsels.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung von Granulaten für die perorale Applikation von Dinatrium-3-amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonat (Dinatriumpamidronat) mit doppelter Beschichtung und gesteuerter Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulate mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzogen sind.

2. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese als sphärische Pellets geformt und mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzogen sind.

3. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese als sphärische Pellets mit einem Durchmesser von ca. 0,3 bis 1,5 mm geformt sind.

4. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese als sphärische Pellets mit einem Durchmesser von ca. 0,5 bis 1,25 mm geformt sind.

5. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung aus einem Celluloseäther überzogen sind.

6. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung aus Hydroxypropylmethylcellulose überzogen sind.

7. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung eines partiell durch C₁-C₄-Alkylgruppen veresterten Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymerisats überzogen sind.
8. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet,
5 dass diese mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung eines partiell durch Methyl- und/oder Äthylgruppen veresterten Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymerisats überzogen sind.
9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen, festen Darreichungsform für die perorale Applikation des kristallinen Pentahydrats von Dinatriumpamidronat in Form von Kapseln oder Sachets enthaltend
10 doppelt beschichtete Granulate mit gesteuerter Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulate als sphärische Pellets geformt und mit einer hydrophilen, elastischen inneren und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzogen sind.
10. Verfahren zur Herstellung von Granulaten gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Dinatriumpamidronat granuliert, die Granulate mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung versieht und mit einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzieht.
- 15 11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Granulate als sphärische Pellets formt.

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 81 0661

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Y	EP-A-0 247 983 (AB HÄSSLE) * Seite 1, Zeile 3 - Seite 3, Zeile 6; Seite 6, Zeile 3 - Seite 9, Zeile 2 *	1-15	A 61 K 31/66 A 61 K 9/54
Y	EP-A-0 244 380 (AB HÄSSLE) * Seite 7, Zeile 19 - Seite 13, Zeile 1; Seite 14, Zeile 18 - Seite 17, Zeile 22 *	1-15	
D,Y	EP-A-0 177 443 (CIBA-GEIGY AG) * Seite 1, Absatz 1; Seite 13, Absatz 2 - Seite 15, Absatz 2; Seite 23, Formulierungsbeispiel 1 - Seite 25, Formulierungsbeispiel 4 *	1-15	
D,Y	BRITISH MEDICAL JOURNAL, Band 295, 21. November 1987, Seiten 1301-1305, London, GB; H.I.J. HARINCK et al.: "Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD)" * Seite 1301, Zusammenfassung; Seite 1304, Absatz 3 - Seite 1305, Absatz 5 *	1-15	
P,Y	BR. J. CANCER, Band 61, Januar 1990, Seiten 123-125, Macmillan Press Ltd, London, GB; D.J. DODWELL et al.: "Reduction in calcium excretion in women with breast cancer and bone metastases using the oral bisphosphonate pamidronate" * Seite 123, Zusammenfassung *	1-15	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5) A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 13 Dezember 90	Prüfer SITCH W.D.C.
<div><div>KATEGORIE DER GENANTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div><div>E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: In der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</div></div>			